

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1911-1912 N° 43

Travail du Laboratoire de Thérapeutique de la Faculté de Médecine de Lyon

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
MÉDICAMENTS DIURÉTIQUES
et spécialement des
DIURÉTIQUES DÉCHLORURANTS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 16 Décembre 1911

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Jules BELLON

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né le 13 Décembre 1887, à Orcières (Hautes-Alpes)



LYON

IMPRIMERIE DE LA « REVUE JUDICIAIRE »

23, Rue Claudia, 23

1911

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
MEDICAMENTS DIURÉTIQUES
et spécialement des
DIURÉTIQUES DÉCHLORURANTS

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ. DOYEN.
J. COURMONT. ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, SOULIER, TRIPIER, CAZENEUVE
LÉPINE, PIERRET.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales	ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements	BARD
Clinique ophthalmologique	PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JABOULAY.
Clinique des maladies mentales	FABRE.
Clinique des maladies des enfants	ROLLET.
Clinique des maladies des femmes	NICOLAS.
Physique médicale	X.
Chimie médicale et pharmaceutique	WEIL.
Chimie organique et toxicologie	POLLOSSON (A).
Matière médicale et Botanique	CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	HUGOUNENQ.
Anatomie	MOREL.
Anatomie générale et Histologie	BEAUVISAGE.
Physiologie	GUIART.
Pathologie interne	TESTUT.
Pathologie et Thérapeutique générales	RENAUT.
Anatomie pathologique	MORAT.
Médecine opératoire	COLLET.
Médecine expérimentale et comparée	COURMONT (P).
Médecine légale	PAVIOT.
Hygiène	POLLOSSON (M.).
Thérapeutique	X.
Pharmacologie	LACASSAGNE.
	COURMONT (J.).
	PIC.
	FLORENCE.

PROFESSEURS ADJOINTS

Physiologie, cours complémentaire	MM. DOYON.
Maladies des oreilles, nez et larynx	LANNOIS.
Pathologie externe	VALLAS.
Maladies des voies urinaires	ROCHET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Chimie minérale	MM. BARRAL,	agrévés
Propédeutique chirurgicale	BÉRARD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Chirurgie infantile	NOVE-JOSSERAND,	—
Accouchements	COMMANDEUR,	—
Matière médicale	MOREAU,	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique	PATEL,	—
Botanique	BRETIN,	—
Chirurgie expérimentale	VILLARD,	—
Clinique infantile	MOURIQUAND.	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
SAMBUC.	J. LEPINE.	LATARJET.	MOURIQUAND.
REGAUD.	LESIEUR.	BRETIN.	ARLOING (F.)
COMMANDEUR.	Etienne MARTIN.	LERICHE.	GUILLEMARD.
GAYET.	LAROYENNE.	THEVENOT.	
NEVEU-LEMAIRE.	VORON.	TAVERNIER.	
PATEL.	NOGIER.	CADE.	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. A. PIC, président ; COURMONT (P), assesseur ;
MM. MOURIQUAND et ARLOING, agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1911-1912 N° 43

Travail du Laboratoire de Thérapeutique de la Faculté de Médecine de Lyon

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

MÉDICAMENTS DIURÉTIQUES

et spécialement des

DIURÉTIQUES DÉCHLORURANTS

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 16 Décembre 1911

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

Jules BELLON

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Né le 13 Décembre 1887, à Orcières (Hautes-Alpes)



LYON

IMPRIMERIE DE LA « REVUE JUDICIAIRE »

23, Rue Claudia, 23

1911



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES GRANDS-PARENTS

A MON PÈRE — A MA MÈRE

Faible témoignage de ma profonde affection et de mon infinie reconnaissance.

A MES FRÈRES

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PIC

*Professeur de Thérapeutique à la Faculté de Médecine de Lyon
Médecin des Hôpitaux*

Il nous a accueilli dans son laboratoire et reçu dans son service hospitalier avec la plus grande bienveillance. Son enseignement clinique au lit du malade et son cours magistral ont contribué pour beaucoup à notre instruction. Il nous fait aujourd'hui le grand honneur de présider notre jury de thèse. Qu'il soit assuré de notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BONNAMOUR

Chef du Laboratoire de Thérapeutique

Il nous inspira le sujet de ce travail. Il ne nous a ménagé ni son temps ni ses conseils, et son concours nous a été précieux pour l'achèvement de notre tâche. Qu'il accepte l'hommage de notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR IMBERT

Chef des Travaux de Thérapeutique

Sa compétence chimique nous fut de la plus grande utilité au cours de ce travail. Nous le prions d'agréer nos vifs remerciements.

A MES MAITRES CIVILS ET MILITAIRES

INTRODUCTION

La physiologie des diurétiques est un des chapitres les plus obscurs de la thérapeutique. Il est difficile, dit Manquat, d'établir une division rigoureusement physiologique des diurétiques parce que nous ignorons le mode d'action de beaucoup de ces médicaments.

Lorsqu'on compare les classifications proposées par les différents auteurs (Lauder-Brunton, Hayem, Dujardin-Beaumetz, Soulier, Arnozan, Manquat), on peut, d'une façon peut-être trop schématique, il est vrai, ramener à deux les classes dans lesquelles sont rangés ces médicaments.

1^{re} classe. — Diurétiques agissant en augmentant la tension sanguine, soit par action centrale (Lauder-Brunton, Dujardin-Beaumetz), soit par action périphérique. Lauder-Brunton distingue même les diurétiques augmentant la pression locale dans le rein; Soulier fait une catégorie pour les médicaments augmentant la vitesse du sang dans le rein.

2^e classe. — Diurétiques à action spéciale sur le rein, cette action se faisant sentir soit sur les cellules sécrétaires, soit sur les nerfs sécréteurs (Lauder-Brunton, Arno-

zan, Manquat). Hayem les appelle des diurétiques directs ou dialytiques. Dujardin-Beaumetz oppose ces diurétiques dialyseurs aux diurétiques mécaniques. Mais il faut remarquer que Hayem et Dujardin-Beaumetz admettent une catégorie de diurétiques mixtes et à action complexe. Et, en somme, si l'action sur la tension artérielle est une explication qui satisfait pleinement l'esprit, il n'en est pas de même de l'action sur les cellules rénales, même accompagnée de l'épithète directe, ou spécifique, ou élective. Il nous semble par exemple que l'on n'a pas suffisamment expliqué le mode d'action de la théobromine lorsqu'on a dit qu'elle est douée d'un pouvoir spécifique sur les cellules des tubes sécréteurs.

Il n'entre certainement pas dans nos intentions de faire la physiologie des diurétiques. Nous avons assumé la tâche beaucoup plus modeste de rechercher dans quelle mesure quelques diurétiques, ceux qui sont le plus fréquemment employés, sont susceptibles d'augmenter l'excrétion des chlorures. Ces recherches sont la suite de celles que commencèrent au laboratoire de thérapeutique à propos du chlorure de calcium MM. Bonnamour, Imbert, Jourdan (Thèse de Lyon, 1910-1911).

Le professeur Pic, dans son récent rapport au Congrès de Médecine de Lyon (1911), en même temps qu'il montrait l'insuffisance des classifications données par les différents auteurs, en proposait une nouvelle basée sur l'action des diurétiques sur les principaux éléments de l'urine. Il distingue des diurétiques hydruriques, azoturiques, chloruriques.

L'élimination des chlorures provoquée par les diurétiques les plus employés a été étudiée chez le lapin normal,

et quelquefois chez le malade. Nous regrettons que le temps nous ait manqué pour réunir un nombre suffisant d'observations. Ces quelques recherches n'ont pas la prétention de juger définitivement la question de chlorurie provoquée. Elles ne peuvent en constituer qu'une infime partie. Nous allons les exposer, après avoir montré dans un chapitre d'historique comment s'est précisée peu à peu la question de l'élimination des sels par les diurétiques et comment on y a été conduit peu à peu. Nous classerons ces médicaments en déchlorurants et non-déchlorurants, et nous verrons enfin comment, de leur action, on peut déduire leur emploi en clinique.

CHAPITRE I

Historique

Il est vraiment curieux de constater que ces médicaments, dont nous connaissons si mal le mode d'action, sont employés depuis la plus haute antiquité. Aussi, il nous a semblé qu'il serait peut-être intéressant, non pas de faire un historique complet de la question, mais de montrer quels sont les médicaments qu'ont successivement préconisés les voix les plus autorisées et comment les maîtres de la médecine à travers les âges ont compris leur action. On lit par exemple dans Hippocrate (second livre de la Diète) : « Les sucs diurétiques sont le suc de la saupierre, celui du persil, celui de l'ail et l'eau où l'on a fait bouillir celui du fenouil, du poireau, de la menthe. » La rue, dit-il un peu plus loin, « ne lâche pas tant le ventre » qu'elle fait uriner. Les vins blancs qui sont rudes échauf-

« fent et lâchent moins le ventre qu'ils ne font uriner. Les
« pois blancs passent bien, ils sont nourrissants et diuré-
« tiques. — Les plantes qui sont acres et odoriférantes
« diurétiques (oignons, raiforts, asperges) ». Les oignons
cuits provoquent l'urine, dit Dioscoride. La rue échauffe,
ulcère et provoque les urines (Dioscoride); — *Urinam quo-*
que vel cruentam petit » (Pline).

« Hippocrate, qui faisait de l'urine de ses malades une
« étude si minutieuse au point de vue du diagnostic et
« du pronostic des affections morbides, a pu juger saine-
« ment des effets thérapeutiques de quelques médicaments
« diurétiques. Il prescrivait volontiers les boissons
« aqueuses, la scille, le nitre, le vin blanc. » (Serr. Th.
Toulouse, 1904.)

Mais on ne pouvait avoir à cette époque des idées bien
nettes sur la physiologie de ces médicaments. Tout le corps
est purgé par la respiration et la transpiration, dit Hip-
pocrate. Ce qu'il y a de subtil s'en va par la respiration,
ce qu'il y a d'épais par la transpiration. Il ne parle pas
du rôle éliminateur des reins. D'ailleurs, on ne savait pas
qu'ils sécrétaient l'urine. Les organes épurateurs des
veines étaient « singulièrement exagérés; Aristote profes-
« sait que tous les viscères abdominaux sont destinés à
« servir de diverticule à la circulation veineuse abdomi-
« nale. D'autres, comme Eristrate, Asclépiade, simpli-
« fiaient la question en déclarant simplement que les reins
« n'avaient pas de fonction. D'autres enfin y voyaient les
« organes de la génération.

« Au milieu de ce dédale naquit la théorie de Galien,
« qui, malgré les absurdités qu'en a déduites son école,
« malgré les épreuves sans nombre auxquelles elle a été

« soumise, règne encore aujourd'hui dans la science,
« mieux établie, plus irréfutable que jamais. (E. Labbé,
Art. Diurétiques du dictionnaire de Dechambre). L'urine
est dès lors comparée à un excrément analogue aux ma-
tières fécales. « L'estomac, dit Galien, reçoit l'aliment et
« en prépare l'élimination qui doit être achevée par le
« foie où les veines le prennent pour être distribué dans
« le corps. Mais avant cette distribution, il est purifié par
« des organes spéciaux qui enlèvent les uns les super-
« fluités ténues et légères (conduit que les médecins ap-
« pellent cholédoque), les autres les superfluités terreuses
« (rate et partie inférieure de l'intestin), les derniers les
« superfluités qui tiennent le milieu entre les deux espèces
« précédentes, c'est-à-dire celles qui sont aqueuses et sé-
« reuses (organes urinaires). » (Œuvres de Galien.)

Galien traitait la « fièvre tierce légitime » par des bois-
sons d'ache et d'aneth; « la fièvre illégitime » par des
tisanes additionnées de poivre, des décoctions d'hyssope,
d'origan, dans de l'eau miellée, et « toutes autres tisanes
qui poussent l'urine ». Il faisait frictionner les œdèmes,
« tumeurs exemptes de douleurs, et molles, qui se pro-
duisent souvent dans les diathèses hydropiques », avec de
l'huile aux roses, mêlée à du vinaigre, et il ajoute : Le
traitement des hydropisies se ramène à trois buts : guérir
le squirrhe du viscère affecté, employer des épithèmes qui
dissipent l'humeur, faire boire des diurétiques. Pour les
maladies du rein et en particulier les calculs, après une
énumération des médicaments destinés à briser les « pier-
res » : « Ajoutez, dit-il, à ces médicaments quelques diu-
rétiques. » Galien vantait le vinaigre et le vin scillitique,
remèdes encore en honneur aujourd'hui.

Les ouvrages de l'école arabe, ceux de van Helmont, de Paracelse, donnent plus tard une énumération des médicaments diurétiques. Ils émettent sur leur mode d'action des idées singulières et des théories fantaisistes.

Tauvry (Traité des médicaments et de la manière de s'en servir) tente, en 1717, une classification physiologique des diurétiques en :

1° Diurétiques du premier ordre, qui augmentent les sérosités du sang (eau simple, eaux minérales, vin blanc);

2° Diurétiques du deuxième ordre, qui mettent notre sang en mouvement (térébenthine, oignons blancs, cantharides, cloportes);

3° Diurétiques du troisième ordre, donnant quelque liquidité aux humeurs qui n'en avaient pas (l'esprit de nitre, de vitriol, et tous les acides).

Cet auteur faisait des diurétiques un usage judicieux dans les maladies « qui ont pour origine trop de sérosités ». La question de l'élimination des sels par ces médicaments le préoccupait déjà. « On se sert de diurétiques pour guérir la jaunisse et pour une partie des maladies de la rate, car la nature a montré qu'en précipitant les sels par cette voie, elle soulageait les malades ». Mais, en somme, la question de l'élimination des sels est à peine effleurée, et il n'en est pas question dans Alibert (Nouveaux éléments de thérapeutique et de matière médicale, 1814). Cet auteur avance qu'on « ignore les procédés que suit la nature pour ménager ces évacuations copieuses par lesquelles une multitude de maladies effectuent leurs crises et dont personne ne conteste l'utilité. »

Desbois de Rochefort (Cours élémentaire de matière médicale, 1817), considère surtout les diurétiques comme

utiles pour éliminer l'eau et les sels, mais seulement ceux qui sont étrangers à l'économie. « On entend par diurétiques les médicaments qui excitent le cours des urines. « Personne n'ignore combien cette fonction est utile pour « l'entretien de la santé. L'urine, en effet, est un fluide « excrétoire qui abonde en sérosité et qui contient les parties salines étrangères à l'économie. » Pour la première fois, on se préoccupe de l'élimination des sels par les diurétiques.

Mairet, en 1879, dans une série d'articles publiés dans le « Montpellier médical », affirme que le nitrate de potasse n'a aucune action sur l'élimination de l'urée. Cette négation suffit à prouver que son attention avait été attirée sur l'élimination des constituants de l'urine.

En 1880, Maurel, médecin de la marine, donne, dans le « Bulletin général de Thérapeutique », les résultats d'expériences qu'il fit sur des adultes sains pour se rendre compte « de l'action de certains médicaments réputés diurétiques ». Et nous relevons cette phrase caractéristique : « Ce que nous cherchons quand nous donnons un diurétique, c'est une augmentation sûre de l'un quelconque « des deux éléments de l'excrétion urinaire : la totalité « ou le résidu. »

Il considère, par exemple, comme un diurétique la salicylate de soude qui « incertain pour la quantité d'eau, augmente les matières solides ».

Lauder Brunton (1885), distingue des diurétiques augmentant l'excrétion des solides, et des diurétiques augmentant l'excrétion des liquides. — D'après Munt (1886), les diurétiques urée, chlorure de sodium, azotate de potasse, caféine, sucres, glycérine, pilocarpine, contrai-

rement à la digitale qui a une action centrale, agissent périphériquement en dilatant les vaisseaux rénaux et en augmentant la quantité de l'eau et des matières solides de l'urine. La quinine, la morphine, l'atropine, la strychnine ont aussi été étudiées par cet auteur à l'aide de circulations rénales artificielles, et dans tous les cas quand il y a augmentation d'urine, il y a augmentation de chlorure de sodium éliminé. Quoique Paldrok et Marshall n'aient pas obtenu des résultats identiques, « ils croient ces conclusions correctes ».

Geissler, en 1891, montre que la sécrétion urinaire ne consiste pas seulement dans l'eau, mais dans certains produits métaboliques, et que par conséquent un vrai diurétique doit augmenter non seulement les liquides, mais aussi les constituants solides normaux.

Strauss signale que par l'emploi combiné des toniques cardiaques et des diurétiques, il a obtenu une polychlorurie marquée chez des sujets atteints d'hydropisie rénale et qu'il a obtenu les mêmes résultats dans un cas de néphrite suppurée par l'emploi combiné de la digitale, de la scille, du strophantus et de l'acétate de potasse.

Kobert, en 1896, définit les diurétiques : substances augmentant l'urine « chez les malades chez lesquels elle s'écoule trop peu, et il est indifférent que la concentration ou la composition de l'urine soit changée ou non. » Quoique cet auteur n'y attache aucune importance, il n'en reconnaît pas moins que les diurétiques modifient parfois la composition de l'urine.

Si Fubini, de même, les définit simplement : des substances favorisant l'excrétion de l'urine, et si Lauder Brunton donne une semblable définition, Marshall, dans son

rapport à la British médical association, en 1897, proteste en ces termes : « Au point de vue pratique, c'est suffisant, au point de vue scientifique, une terminologie plus précise des médicaments agissant sur le rein est désirable. Le seul essai de classification a été dans la séparation des tachyurétiques. Ceux-ci sont des corps augmentant la quantité de l'urine pendant un temps très court après l'administration. »

Mais c'est non seulement au point de vue scientifique, qui préoccupe Marshall, mais encore au point de vue pratique, qu'il est devenu important, à la suite des travaux de Widal et de ses élèves, de savoir à quel médicament on doit s'adresser pour hâter l'élimination des chlorures, à quel autre pour provoquer l'élimination de l'urée. Lorsque furent nettement établis les syndromes azotémique et chlorurémique du mal de Bright, il devint du plus haut intérêt pour le médecin de savoir si, contre ces deux processus, on pouvait lutter par des médicaments appropriés. Widal et Javal, dans article de la « Presse médicale », de 1903, ont étudié l'action déchlorurante de quelques diurétiques.

Et ils concluent de leur recherches : « Ainsi qu'on pouvait le prévoir, les médicaments réputés les plus aptes à rétablir la diurèse chez des brightiques se sont montrés les déchlorurants les plus puissants. La diète chlorurée, telle que nous l'avons antérieurement définie, est la base du traitement pour le brightique en état de rétention chlorurée d'origine rénale. Elle suffit, dans la majorité des cas, à diminuer l'albuminurie et surtout à faire fondre les œdèmes en provoquant la deshydratation. Mais les bienfaits du régime ne doivent pas nous

« empêcher de mettre en usage, chaque fois qu'il peut
« être utile de presser la deshydratation, les diurétiques
« rénaux qui ont déjà fait leurs preuves dans la pratique
« et qui sont de bons adjuvants du traitement diététique
« parce qu'ils sont de bons agents de déchloruration. »

Courmont et Genet, dans une série de publications dans le « Lyon Médical » (1904), dans le Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris, ont étudié en même temps que l'importance de la pesée journalière pour le traitement des malades en puissance d'anasarque, le pouvoir déchlorurant de la digitale et de la théobromine chez les brighiques et les cardiaques.

Serr (Thèse de Toulouse, 1904), dit qu'on doit se préoccuper de savoir si la diurèse médicamenteuse est uniquement aqueuse ou si l'élimination porte simultanément sur l'eau et les substances qui sont dissoutes dans l'urine.

Mais en somme, nous devons conclure avec Richet qui fit quelques expériences sur l'action déchlorurante du nitrate de soude, que seules « quelques données éparses
« ça et là, permettent de soutenir que le plus souvent les
« diurétiques n'élèvent pas seulement la quantité d'eau
« éliminée, mais encore la masse des substances contenues
« dans l'urine. L'urine est moins dense, mais la quantité
« totale des matières solides dans la polyurie est plus
« considérable qu'elle n'était auparavant. »

L'urine, en effet, est diluée dans la diurèse médicamenteuse. Dreser, d'après lequel l'action des diurétiques est due à une modification de la tension osmotique du sang, a expérimenté sur la caféine et le chlorure de sodium. Or, avec la caféine, la tension osmotique de la sécrétion descendit au-dessous de celle du sang. Le Δ de

l'urine inférieur à — 1 arriverait aux environs de — 0,70; dans tous les cas, il était entre 0 et — 1 après l'administration de ces substances, alors qu'il était entre — 1 et — 1,50 avant l'absorption de ces médicaments. (Dreser : Ueber Diurese und ihre Beeinflussung durch pharmakologische Mittel). La proportion de chlorure de sodium par litre, en effet, a presque toujours été moins considérable dans la diurèse médicamenteuse que dans la diurèse physiologique. Et cependant, conformément aux conclusions de Richet, nous avons trouvé avec certains médicaments une augmentation des chlorures totaux dans les vingt-quatre heures.

L'action déchlorurante des diurétiques a d'abord été étudiée sur le lapin normal. Le lapin a été mis en cage, on a recueilli intégralement ses urines où on a dosé les chlorures avant et pendant l'ingestion des médicaments. Pour se rapprocher autant que possible de la pratique, on a donné les médicaments par la bouche, mêlés aux aliments. Bien entendu, pendant toute la durée de l'expérience, l'animal était au même régime. Il y a une cause d'erreur contre laquelle nous avons tâché de nous mettre à l'abri. Le simple fait de mettre un lapin en cage modifie pendant quelques jours et d'une façon assez nette, la quantité des urines, sinon leur composition. Aussi avons-nous pris la précaution de ne noter la diurèse et la chlorurie que quelques jours après la mise en cage. On remarquera enfin qu'en dehors de toute intervention médicamenteuse, la quantité d'urines chez un lapin est assez variable.

Aussi souvent que nous avons pu le faire, nous avons fait suivre les expériences chez le lapin d'observations cliniques et de dosages chez le malade. Ces recherches, si

modestes qu'elles soient, n'auraient pu être menées à bien si nous n'avions eu pour nous diriger les conseils du professeur Pic et de ses collaborateurs, MM. Bonnamour et Imbert.

CHAPITRE II

Diurétiques déchlorurants ou chloruriques

§ I. — CHLORURE DE CALCIUM

§ II. — THÉOBROMINE.

§ III. — THEOCINE.

§ IV. — CAFÉINE.

§ V. — DIGITALE.

§ VI. — AZOTATE ET ACÉTATE DE POTASSE.

CHLORURE DE CALCIUM

L'action diurétique et déchlorurante du chlorure de calcium a été étudiée au laboratoire de thérapeutique de la Faculté de Lyon. Les résultats de ces recherches ont été publiés par MM. Bonnamour et Imbert (Journal de phys.

et de path. générales, janvier 1910), dans la thèse de Jourdan, à laquelle nous renvoyons. Ces résultats ont été confirmés par Perrin (Province médicale, 1911), et par Vitry (Presse médicale, 1911).

A la suite de recherches sur le lapin normal, sur des lapins chez lesquels des néphrites furent provoquées par le nitrate d'urane et la cantharide, enfin sur des malades atteints de néphrites aiguës et chroniques, de pleurésie tuberculeuse, Jourdan est arrivé aux conclusions suivantes : « Le chlorure de calcium à doses relativement faibles de 0 gr. 30 à 2 gr. par jour a certainement une action thérapeutique dans les néphrites. D'après nos observations, il s'est montré, dans un certain nombre de cas, diurétique et déchlorurant.

Chez le lapin normal, le chlorure de calcium à la dose de 0 gr. 05 à 0 gr. 15 par kilogramme d'animal, a entraîné une diurèse et une déchloruration manifestes.

THÉOBROMINE

« Hier encore, dit le professeur Pic dans son rapport, « on admettait que la théobromine était un diurétique « vrai, c'est-à-dire un diurétique purement quantitatif, « ne déterminant aucune modification de la qualité de « l'urine ». Mais Widai et Javal ont montré par des dosages rigoureux qu'il s'agissait, en réalité, d'une élimination portant non seulement sur la quantité des urines mais

électivement sur leur teneur en chlorures. Nous les citons
intégralement : « La théobromine a donné des résultats
« remarquables. Pendant les quatre jours où ce médica-
« ment a été absorbé à la dose quotidienne de 3 gr., le
« poids du malade a diminué de 6 kilog. 300, soit 1.575 gr.
« en moyenne par jour. La quantité urinaire est montée
« de 1 lit. 045 à 3 lit. 675 par jour, l'œdème qui était
« énorme a presque complètement disparu ; l'albumine
« qui dépassait 1 gr. par litre est tombée à des quantités
« indosables, l'élimination des chlorures urinaires qui était
« dans la période antérieure de 3 gr. 85 en moyenne par
« jour est montée au taux considérable de 18 gr. 68. La
« théobromine a déterminé une véritable résurrection
« dans l'état général du malade. Elle a fait presque com-
« plètement disparaître l'albuminurie, elle a provoqué
« l'effondrement des œdèmes et déterminé une véritable
« crise polyurique et polychlorurique chez ce malade,
« dont on n'avait pas changé le régime alimentaire, dont
« la chloruration était restée normale et dont on avait ni
« augmenté, ni diminué la quantité de boisson.

« Pour montrer que cette amélioration était due unique-
« ment à l'action du médicament, nous avons fait la con-
« tre-épreuve. Pendant une période de trois jours, nous
« avons donné le même régime alimentaire, mais sans
« théobromine. Immédiatement le poids a augmenté de
« 2.150 gr., soit d'une moyenne de 717 gr. par jour. Les
« urines sont tombées de 2 kil. 300 le premier jour à
« 1.550 gr. le deuxième jour, à 1.400 gr. le troisième.
« L'albuminurie a repris une marche ascensionnelle, s'éle-
« vant à 0 gr. 25, 0 gr. 50, 0 gr. 80.

« L'élimination des chlorures urinaires est tombée à

« 9 gr. 96 le premier jour, à 5 gr. 84 le deuxième, à
« 4 gr. 81 le troisième jour. L'œdème a augmenté, le poids
« s'est élevé. Le malade accusait un grand malaise, de
« l'essoufflement, de l'oppression et du dégoût pour la
« nourriture. Malgré sa courte durée, cette épreuve est
« suffisamment démonstrative si l'on songe surtout que
« le premier jour, sûrement, et probablement le second,
« l'influence de la théobromine se faisait encore sen-
« tir. »

Courmont et Genet ont publié une série d'observations (Buletin de la Société médicale des hôp. de Paris, 1904) rapportées dans la thèse de Cordier avec le résultat des dosages des chlorures urinaires, la pesée des malades tous les trois jours, et ils montrent que la théobromine est un énergique déchlorurant. « Non seulement la diurèse n'est
« pas une diurèse purement aqueuse, mais l'urine est pro-
« portionnellement (au litre) plus salée. Chez les brighti-
« ques, la théobromine agit au maximum. Elle n'agit pas
« chez les cardiaques et à même quelquefois un effet con-
« traire » (Lyon Médical 1904).

EXPÉRIENCE PERSONNELLE. — Nous avons administré de la théobromine à un lapin, à la dose journalière de 0 gr. 20. Avant l'absorption du médicament, nous avons comme quantité d'urines et de chlorures les chiffres suivants :

Dates	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
7 mars	80	7,31	0,58
8 —	150	2,16	0,42
9 —	140	2,92	0,40

Dès ce jour, la théobromine est mélangée aux aliments.

10 —	240	5,85	1,40
11 —	180	3,91	0,70
12 —	185	2,34	0,43
13 —	200	3,04	0,60
14 —	290	1,34	0,38
15 —	200	2,10	0,42

On voit que la décharge chlorurée a été considérable et qu'elle s'est continuée pendant deux jours. Elle a cessé le troisième jour, tandis que la diurèse a été augmentée pendant toute la durée de l'expérience.

Nous avons recherché chez trois malades l'action déchlorurante de la théobromine et nous avons obtenu les résultats suivants :

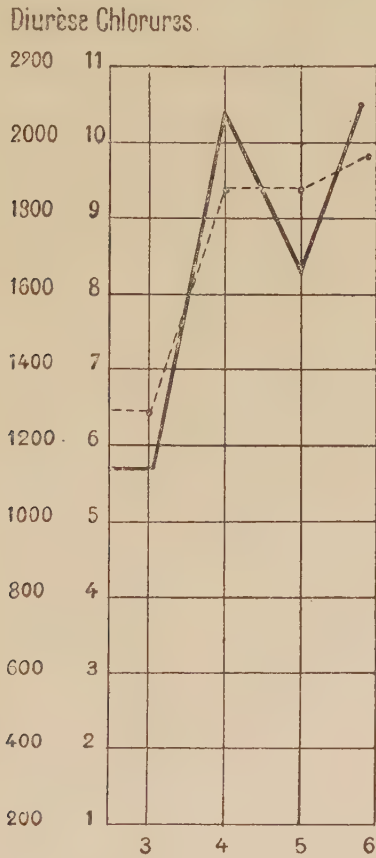
OBSERVATION I

SERVICE DU PROFESSEUR PIC

N° 1 de la Salle des IV^e Femmes. La malade, âgée de 32 ans, a eu une série d'atteintes de rhumatisme poly-articulaire aigu depuis la septième année jusqu'à ce jour (1^{er} juin 1911). Endocardite rhumatismale dernièrement réveillée sous l'influence de la puerpéralité. Asystolie au cours d'un rétrécissement mitral avec insuffisance sous l'influence d'une pleurésie droite. Le 3 juin, la quantité d'urines est de 1300, elles contiennent 4 gr. 54 de chlorures par litre, ce qui donne, comme quantité journalière, 5 gr. 80. On donne à la malade trois cachets de théobromine à partir du 4 juin.

	Diurèse	Chlorures par litre	Chlorures par jour
3 juin	1300	4,54	5,80
4 —	1900	5,55	10,44
5 —	1900	4,35	8,26
6 —	2000	5,26	10,52

Chez cette cardiaque la déchloruration a été nette, quoique, d'après Cordier, chez les cardiaques elle agisse peu ou donne parfois des résultats contraires.



OBSERVATION II

SERVICE DU PROFESSEUR TEISSIER

Salle Saint-Augustin, n° 43. D..., 67 ans, menuisier. Variole dans les antécédents. Il eut, en fin mars 1911, des douleurs abdominales et de la diarrhée accompagnées d'amaigrisse-

ment. La diarrhée persiste, depuis lors, profuse. Malade très anémique, subictérique. Pas d'ascite, gros foie, grosse rate. A l'examen du sang : globules rouges, 900.000. Valeur globulaire, 1,6. Pouls très peu tendu, régulier à 92. Souffle anémique mésosystolique. Double gonflement présystolique et systolique des veines du cou. Œdème des membres inférieurs. Pas de néoplasme décelable. Le malade prend de la théobromine depuis le 3 juin 1911, à la dose journalière de 1 gr. 50 en trois cachets.

	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
7 juin	1900	10	19
8 —	1300	9,10	11,83
9 —	2600		
10 —	1600	10	16
12 —	2500	7,70	19,25
14 —	3500		
15 —	4000		
17 —	2300	10	23
19 —	3200	8,33	26
21 —	2500		

En même temps que la diurèse se maintenait à un taux élevé, l'élimination des chlorures atteignait et dépassait 20 gr. Le poids du malade diminue d'une façon notable. Il était, le 6 juin, de 85 kilogs, de 79 le 12 juin, de 74,300 le 19. Le 21 juin, on cesse la théobromine. La diurèse et le taux des chlorures diminuent immédiatement, ainsi que le prouvent les chiffres suivants :

23 juin	1300	8	10,40
23 —	1500	7,70	11,55
24 —	1200	7,70	9,24

OBSERVATION III

SERVICE DU PROFESSEUR TEISSIER

Salle Saint-Augustin, n° 15. L... Clovis, parqueteur, 34 ans. Variole, scarlatine, fièvre typhoïde dans ses antécédents. Bronchite et emphysème. Œdème des membres inférieurs.

Les urines donnent un culot où se trouvent de nombreux globules blancs, des cylindres hyalins, quelques-uns un peu granuleux ; une albumine massive, caillebotée, non acéto-soluble, globuline presque entièrement. La tension est de 19 au sphygmomanomètre de Potain. Le pouls est à 132. Galop présystolique à la pointe diastolique, à la base. Le malade prend de la théobromine à la dose de 1 gr. 50 en trois cachets par jour.

	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
13 juin	4000	2,50	10
14 —	4500		
15 —	4700	4	18,20
16 —	5400		
17 —	5300	5,55	29,41
18 —	4000		
19 —	3300	7,17	23,66
20 —	3300	4,90	16,17
21 —	3000		
22 —	2700	5,20	14,04

Le poids diminue en même temps que la diurèse et l'élimination chlorurée se maintiennent à ce taux élevé. Il était de 66 k. 500 le 6 juin, de 66 k. 900 le 12 juin, de 60 k. le 19, de 55 le 23.

Le 22 juin, on cesse la théobromine, et, comme dans l'observation précédente, les quantités d'urine et de chlorures diminuent parallèlement.

23 juin	2000	5	10
24 —	2400	4,20	10,08
25 —	2500	4,50	11,25

Chez ces trois malades, comme chez le lapin normal, la diurèse théobromique s'est accompagnée d'une décharge chlorurée notable. « La théobromine, dit le professeur Pic, est un diurétique déchlorurant susceptible d'être un bon adjuvant de la cure de déchloruration ».

THÉOCINE

La théocine, écrivent Roch et Mlle Cottin, en 1908, fit « sur le marché une brillante apparition ». Ils protestent contre le mépris qu'on a en France pour ce diurétique. Pouchet, en effet, ne la mentionne pas dans ses leçons de Pharmacodynamie. Par contre, Huchard (*Journal des Praticiens*, 1903), dit : « Nous sommes arrivés à cette opinion que la théocine mérite d'être conservée comme le diurétique le plus puissant que nous ayons... La théocine est le diurétique héroïque par excellence ». Ce médicament violent (Huchard), qui se rapproche beaucoup de la théobromine par son action diurétique et de la caféine par son action toxique et contracturante (Gautherin), a-t-il une action sur l'élimination chlorurée ? Au congrès des médecins et des naturalistes allemands, à Carsbad (1902), Dreser a présenté un résumé de ses recherches expérimentales. Par la cryoscopie, entre autres, il a constaté l'augmentation, dans un temps donné, de la quantité d'eau excrétée par le rein et du nombre total des molécules. Widal et Javal signalent l'action déchlorurante de la théocine dans un cas de mal de Bright : « Nous avons administré pendant deux jours la théocine à la dose quotidienne de 1 gr. Son action s'est manifestée dès le premier jour, et sous son influence, nous avons assisté à une déshydratation énorme avec fonte des œdèmes. Le poids est tombé de 4 kil. 700. La quantité des urines est montée à 3:750 cc en moyenne. Le taux moyen des chlorures urinaires qui était, de la période antérieure, de 6 gr. 74, s'est élevé à 23 gr. 95. L'albuminurie est tombée de 2 gr. 10 à 1 gr. environ. »

PREMIÈRE EXPÉRIENCE. — Dans une première expérience, nous avons pratiqué une injection intraveineuse de 0 gr. 40 d'acétate de théocine sodique. Nous avons recueilli les urines par cathétérisme avant et après l'injection. En recueillant dans chaque tube les urines excrétées pendant une minute, nous avons constaté que le maximum de la diurèse s'établissait à la cinquième minute après l'injection. Mais le lapin mourut à la septième minute. Le dosage des chlorures nous donna les résultats suivants : proportion de chlorures pour 1.000 :

Avant l'injection : 7 gr. 85.

Après — 8 gr. 30.

La porportion n'a pas subi une augmentation très notable, mais il faut tenir compte de ce fait que la quantité d'urine a été environ dix fois plus considérable dans les cinq minutes qui ont suivi l'injection que dans les cinq minutes qui l'ont précédée. L'élimination des chlorures a donc été considérablement augmentée.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE. — Dans une deuxième expérience, nous avons fait une injection intraveineuse de 0 gr. 30 d'acétate de théocine sodique en trois minutes. Le maximum de la diurèse s'établit à la 3^e minute. L'augmentation de la quantité d'urine dura vingt minutes. La proportion de chlorures pour 1.000, comme dans l'expérience précédente, ne subit qu'une modification insignifiante, mais la quantité totale a été nettement augmentée.

TROISIÈME EXPÉRIENCE. — Enfin, nous avons mis en cage un lapin de 2 kilos. Nous lui avons administré dans ses aliments 0 gr. 10 de théocine par jour et nous avons constaté les résultats suivants :

	Quantité d'urines	Chlorures pour 1.000	Chlorures par jour
4 mai 1911.....	200	2,45	0,49
5 —	100	2,74	0,27
A ce jour, on commença l'administration de la théocine.			
6 mai 1911.....	100	4,09	0,40
7 —	180	3,62	0,95
8 —	120	2,86	0,34

Le second jour après l'administration du médicament, la quantité de chlorures a subi une augmentation du simple au double. Expérimentalement, l'action déchlorurante de la théocine est indéniable.

CAFÉINE

La caféine, si proche au point de vue chimique de la théobromine, la première étant une triméthylxanthine et la seconde une diméthylxanthine, s'en éloigne assez au point de vue thérapeutique. Cependant, si l'une agit plus particulièrement sur le rein, et l'autre sur le cœur, elles sont toutes deux, à un degré différent il est vrai, capables d'augmenter la quantité des urines. De nombreux auteurs, Dreser, que nous avons déjà cité, Hellin et Spiro, Cervello et lo Monaco, Fubini et Ottolenghi, d'autres encore, ont étudié les propriétés diurétiques de la caféine. Fubini et Ottolenghi, à la suite de recherches qu'ils ont faites sur un homme de vingt ans, ont constaté l'augmentation du taux de l'urée dans les urines, augmentation qu'ils expliquent par son influence sur le travail intellectuel et musculaire, mais ils ne signalent pas d'augmentation des chlorures urinaux. Ascher et Michaud ont fait voir que, lorsqu'on injecte à un animal de la caféine, bien que la concentration du sang en chlorure de sodium reste constante, la concentration de l'urine en chlorure de sodium augmente. Remarquons que ces résultats sont en contradiction avec ceux de Dreser qui signale, au contraire, une dilution de l'urine à la suite d'injection de caféine, dilution prouvée par l'élévation du Δ .

Voici les résultats de l'expérience que nous avons faite avec ce médicament.

EXPÉRIENCE PERSONNELLE. — Lapin de 2 k. 300. La quantité d'urine et de chlorures sont les suivantes :

	Quantité d'urines	Chlorures pour 1.000	Chlorures par jour
5 juin	200	4,20	0,84
6 —	160	5,55	0,88
7 —	205		

On donne à l'animal et suivant notre méthode habituelle, c'est-à-dire mélangé aux aliments, 0 gr. 20 de caféine par jour, et nous obtenons les chiffres suivants :

8 juin	390	2,63	1,02
9 —	235	3,74	0,87
10 —	210	4,56	0,95

On voit que l'augmentation de la diurèse a été nette, mais l'augmentation des chlorures urinaires faible. Conformément aux conclusions de Dreser, nous avons eu une dilution de l'urine. Sans doute, comme le souhaite M. le professeur Pic, il y aurait lieu de reprendre ces recherches avec des dosages chez l'animal et chez l'homme simultanément des chlorures, de l'urée et des principaux éléments de l'urine. En tous cas on ne peut comparer l'action déchlorurante de la caféine avec celle de cet autre corps de la série purique : la théobromine. Le parallélisme signalé par Widal et Javal entre la puissance déshydratante d'un diurétique et son aptitude à ouvrir le rein au passage des chlorures se retrouve pour ces deux corps.

DIGITALE

« On est d'accord, dit Huchard, pour reconnaître que
« chez l'homme sain, l'usage même prolongé de doses fai-
« bles ou élevées de digitale n'exerce aucune modification

« sur l'urine excrétée, ni sur la composition de ce liquide, « et même, suivant Kaufmann, diminue la quantité d'urine « chez des hommes sains ». Cependant, Maurel, qui a expérimenté chez des hommes sains, avait affirmé, en 1880, que la digitale est réellement diurétique, car elle augmente en même temps la quantité de liquide et la quantité de matières solides.

Dans une expérience, nous avons eu nous-même une augmentation, peu importante il est vrai, de la diurèse, mais, par contre, une augmentation des chlorures.

EXPÉRIENCE PERSONNELLE. — Lapin de 3 k. 100.

	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
4 mai 1911.....	110	3,80	0,81
5 —	160	3,56	0,56
On ajoute à l'alimentation un dixième de milligramme de digitaline par jour et on obtient les résultats suivants :			
6 mai	120	2,22	0,26
7 —	220	4,56	1
8 —	150	4,09	0,73

Si le premier jour de l'administration du médicament la diurèse et l'élimination chlorurée ont diminué, le lendemain la quantité d'urine et de chlorures est réellement augmentée.

Si les actions diurétique et déchlorurante de la digitale chez les sujets normaux est discutée, il n'en est pas de même de ces actions sur les malades.

J. Courmont et Genet ont montré, dans une série de publications, que comme la diurèse théobromique la diurèse digitalique a tous les caractères d'une sécrétion élective. Comme les corps de série purique, la digitale a, au point de vue diurétique, une action élective sur l'élimination du chlorure de sodium.

Ce fait est aussi mis en lumière dans la thèse de Cordier, qui considère la digitale comme le meilleur déchlorurant chez les cardiaques. Chez les brightiques, au contraire, elle n'agit que d'une façon inconstante, dit-il.

Neubauer et Vogel avaient d'ailleurs déjà vu que chez les cardiaques la diurèse provoquée par l'administration de la digitale ou de la digitaline s'accompagne habituellement d'une augmentation, parfois énorme, de l'élimination des chlorures.

Huchard dit que chez les « cardiaques et surtout chez les hydropiques, la digitale est un diurétique puissant. » Pour lui, « l'élimination parfois considérable des chlorures dans la diurèse digitalique prouve la rentrée dans la circulation du liquide épanché hors des vaisseaux. L'effet diurétique est dû en majeure partie à la résorption des exsudats séreux qui résulte de l'augmentation de propulsion et de vitesse du sang dans les petits vaisseaux ». A la suite de la communication de Widal et Lemierre sur la pathogénie de certains œdèmes brightiques, Merklen, appliquant ces notions nouvelles à l'étude des œdèmes cardiaques (Bull. et mém. de la Soc. des Hôp. de Paris, 1903), rapporte une observation dans laquelle une crise polyurique, provoquée par la digitale, s'accompagne de polychlorurie qui ne prit fin qu'avec la disparition des œdèmes.

L'action déchlorurante de la digitale dans le mal de Bright, signalée par Strauss, a été étudiée par Widal et Javal qui écrivent dans la Presse médicale de 1903 : « Nous avons prescrit la digitaline Nativelle pendant deux jours à la dose de un demi-milligramme par jour. On ne constate aucune augmentation notable dans la diurèse, ni

« dans l'excrétion des chlorures, et ce n'est que le second
« jour que la diurèse s'élève de 600 à 980 cc. et les chlorures éliminés de 4 gr. 58 à 5 gr. 62. Les jours suivants, le
« malade laissé sans médicaments est resté sous l'influence
« de la digitale, dont les effets se font toujours tardivement sentir. Pendant cette période de quatre jours, la
« diurèse a été en moyenne de 1.432 cc., mais le malade
« absorbait, par jour, un demi-litre de liquide de plus que
« pendant la période précédente. L'élimination moyenne
« des chlorures a été de 6,74 par jour, chiffre inférieur à
« la quantité ingérée. L'œdème a légèrement augmenté
« et le poids n'a fait que ralentir sa marche ascendante
« en s'élevant de 4.600 gr. en quatre jours. C'est deux
« jours après la cessation du médicament que l'élimination chlorurée et la polyurie ont atteint le maximum,
« pour diminuer ensuite rapidement. La digitale n'a produit qu'un effet insuffisant ».

Nous-mêmes avons eu une augmentation nette de la diurèse et de la chlorurie dans le cas suivant :

OBSERVATION PERSONNELLE. — R.. Marcellin, 53 ans, joueur d'orgue de Barbarie, entre dans le service du professeur Pic, avec des urines rares, albumineuses, de gros œdèmes des membres inférieurs, un cœur tachy-arythmique. Le jour de l'entrée, le malade a excrété dans les vingt-quatre heures 2 gr. 15 de chlorures et 200 gr. d'urines. On lui donne 0 gr. 30 cent. de poudre de feuilles de digitale en macération ; le lendemain, le volume des urines est de 1.200 cc. ; le taux des chlorures 3 gr. 80 ; le jour suivant : quantité des urines, trois litres ; chlorures, 4 gr. 10 ; le jour suivant : quantité des urines, un litre 700, chlorures 5 gr. 85. En même temps l'œdème des membres inférieurs diminue. Malgré cela, le malade meurt. A l'autopsie, on note de l'œdème pulmonaire, des adhérences pleurales généralisées, un petit rein scléreux avec des infarctus anciens et un récent, des infarctus cicatrisés dans la rate.

L'action déchlorurante de la digitale ne s'exerce pas seulement quand on a affaire à une hydropisie cardio-vasculaire, comme pourrait le faire prévoir son action cardio-tonique, mais aussi dans les œdèmes brightiques quoique, d'après Cordier, la théobromine soit mieux indiquée dans ces derniers cas. Remarquons que l'action déchlorurante de la digitale est tardive, en effet, dans le cas rapporté par Widal et Javal, de même que dans notre expérience, elle ne s'est fait sentir que deux jours après son administration.

AZOTATE DE POTASSE

En 1880, Maurel, médecin de la marine, fait paraître dans le bulletin général de thérapeutique, le résultat de ses recherches sur différents diurétiques. « Le nitrate de potasse, incertain au point de vue de la quantité de liquide, augmente les matières solides dans des proportions notables. Mais il ne spécifie pas sur quels éléments solides porte l'augmentation ».

Richet injecte une solution à 10 0/00 de nitrate de nitrate de potasse et voit augmenter l'élimination des chlorures comme le prouvent les chiffres suivants.

L'injection est faite à 2 h. 50.

	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures totaux
3 h. 50.....	250	2,30	0,58
4 h. 15.....	708	2,16	1,54
4 h. 30.....	1400	1,98	2,68
4 h. 45.....	1600	1,66	2,64

Widal et Javal ont étudié l'action déchlorurante de cette substance. « Nous l'avons donné en cachets, à la dose de 5 gr. par jour. Dès le deuxième jour, le malade, pris de vomissements, ne pouvait en absorber que 2 ou 3 gr. Malgré l'usage de sel de potasse, l'œdème n'a pas cessé de s'accroître, le poids s'est élevé de 900 gr. en deux jours, la quantité des urines est tombée à 950, puis à 350 centimètres cubes, l'albuminurie s'est élevée à 1 gr. 40, puis à 2 gr. 10, et l'élimination des chlorures a diminué au point que le malade n'en rendait plus que 4 gr. 10 le premier jour et 1 gr. 31 le deuxième jour. L'azotate de potasse, mal supporté, n'a aucune action favorable ».

En face de cette conclusion pessimiste nous n'avons donné d'azote de potasse à aucun malade. Nous avons été arrêté aussi par les signes que nous avons constaté chez un lapin auquel nous avons administré de l'azotate de potasse à la dose de 1 gr. par jour.

EXPÉRIENCE PERSONNELLE. — Lapin de 2 k. 300.

	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
12 mai	125	1,74	0,21
13 —	300	3,80	1,14
Le 14 mai commence l'absorption du médicament.			
15 mai	300	3,80	1,14
16 —	200	3,10	0,62
17 —	225	3,51	0,78

On constate, le 15 mai, des stries sanguines dans les matières fécales. Les urines sont en même temps nettement hématuriques.

Quoique notre expérience n'ait pas été faite suivant la même technique que celle de Richet, nous avons constaté chez le lapin normal une décharge chlorurée. Malgré cela,

les hémorragies rénales et intestinales qu'a causées ce médicament ne nous permettent pas de la préconiser comme un déchlorurant utile en pratique, surtout après les conclusions de Widal et Javal.

ACÉTATE DE POTASSE

L'acétate de potasse, au dire de Maurel, est doublement incertain tant au point de vue de la quantité de liquide qu'à celui des matières solides. C'est un diurétique assez peu employé en effet dans la pratique. Pourtant, dans une expérience que nous avons faite chez un lapin normal, cette substance a provoqué une augmentation assez nette de la diurèse et de la chlorurie. Voici en effet les chiffres que nous avons obtenus :

EXPÉRIENCE PERSONNELLE. — Lapin de 2 k. 300.

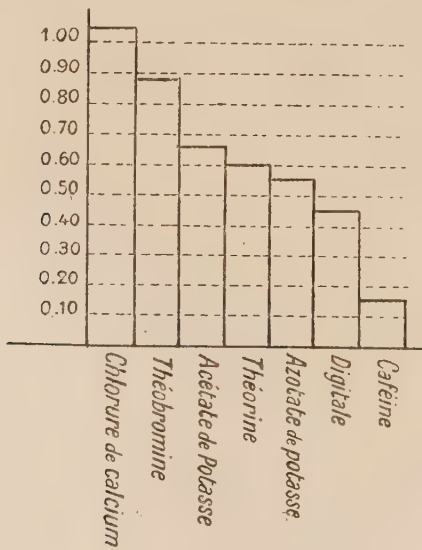
	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
26 mai	200	1,46	0,29
27 —	125	3,74	0,41
28 —	75	4,56	0,34
A ce jour, on commence à faire prendre à l'animal 0 gr. 50 d'acétate de potasse comme les autres médicaments, mélangés à ses aliments.			
29 mai	200	5,26	1,05
30 —	140	4,50	0,63
31 —	250	4,09	1,02
1 ^{er} juin	250	4,79	1,19

Contrairement donc aux conclusions de Maurel, qui expérimentait chez des hommes sains, l'acétate de potasse, chez le lapin, a eu les propriétés que cet auteur demandait à un diurétique. Ajoutons qu'il s'est montré beaucoup

moins irritant pour l'appareil urinaire et l'intestin que l'azotate de potasse, et qu'il ne s'est accompagné ni d'hématurie, ni de symptômes dysentériques comme cet autre sel de potassium. Enfin, l'augmentation de la chlorurie s'est poursuivie pendant toute la durée, peu considérable, il est vrai, de l'expérience. Et s'il était permis de tirer une conclusion de ces quelques dosages et d'une seule série de faits, et si, d'autre part, on pouvait transposer d'une façon complète, les résultats de l'expérimentation chez l'animal sain dans la thérapeutique clinique et pratique chez l'homme malade, nous n'hésiterions pas à affirmer la supériorité de l'acétate sur l'azotate de potasse.

Comme conclusion à ce chapitre, nous allons résumer en un tableau la quantité de chlorures éliminés par ces différents déchlorurants.

Pour avoir cette quantité, nous prendrons la différence en centigrammes entre le taux moyen des chlorures pendant les jours qui ont précédé l'ingestion du médicament, et le chiffre maximum de la chlorurie après l'ingestion chez le lapin normal.



A côté des médicaments qui ont une action parallèle sur la diurèse et la chlorurie, il en est d'autres chez qui cette action est dissociée, qui, en augmentant plus ou moins la quantité d'urine n'augmentent pas et même quelquefois diminuent la quantité de chlorures. Nous allons exposer les expériences et les observations qui nous ont permis de ne pas les faire entrer dans la classe des diurétiques chloruriques. Des études faites ou à faire montreront probablement qu'ils ont une action sur les autres éléments constitutants de l'urine, eau, urée, etc., et qu'il faut les ranger dans les classes des diurétiques hydriques, azoturiques, etc.

CHAPITRE III

Diurétiques non déchlorurants

§ I. — SCILLE.

§ II. — URÉE.

§ III. — SUCRES, GLUCOSE, LACTOSE.

§ IV. — UROTROPINE.

§ V TISANES.

SCILLE

Ce vieux médicament, vanté par Hippocrate, se donne rarement seul. Le plus souvent, on l'associe à des diurétiques plus puissants tels que la digitale, ou à des purgatifs tels que la scammonée, ou à toutes les deux à la fois (pilules de Bouchardat).

Maurel dit que la teinture de scille et l'oxymel scillitique sont presque sans action sur la sécrétion urinaire et que, dans les recherches qu'il a effectuées sur un adulte de 20 ans, bien portant, ils se sont fait remarquer par la plus grande diversité des résultats.

Widal et Javal ont étudié l'action déchlorurante de la scille. « Nous avons, disent-ils, pendant quatre jours pres-
« crit la dose quotidienne de 0 gr. 40 de ce médicament.
« Malgré cette haute dose de scille, l'organisme, sous l'in-
« fluence du chlorure de sodium retenu, a continué à s'hy-
« drater comme en témoignent l'augmentation de l'œdème
« et l'ascension continuelle du poids, qui s'est élevé de
« 3 kilos. Le volume des urines n'a subi qu'une modifi-
« cation insignifiante. L'albuminurie est restée station-
« naire et à des chiffres élevés. »

Des dosages entrepris dans le service et sous la direction du professeur Pic, par Luquet, et encore inédits, montrent que la scille a une action élective sur l'urée.

Quant à son action sur les chlorures, nulle d'après Widal et Javal, nous l'avons d'abord recherchée sur un lapin normal.

EXPÉRIENCE PERSONNEL. — Lapin de 2 k. 500. Le Lapin est mis en cage. On recueille tous les jours des urines où on dose les chlorures.

	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
18 mai	100	3,51	0,35
19 —	150	4,21	0,63
20 —	130	5,08	0,66

On commence alors à donner à l'animal 0 gr. 20 de poudre de scille. Sous l'influence de ce médicament, l'étude de la quantité des urines et des chlorures donne les chiffres suivants :

21 mai	200	2,98	0,59
22 —	220	2,16	0,47
23 —	225	1,75	0,39
24 —	250	1,87	0,46

Cette première série de dosages montre la dissociation entre l'élimination de la quantité globale des urines, qui

a été nettement influencée par le médicament, et de la quantité des chlorures, qui a paru plutôt baisser.

Le docteur Luquet a bien voulu nous communiquer les résultats de ses dosages des chlorures dans l'urine d'une malade où il étudiait l'action de la scille sur l'urée.

OBSERVATION

(RECUEILLIE DANS LE SERVICE DU PROFESSEUR PIC)

Salle des IV^e Femmes, n^o 36. D..., ménagère, 56 ans. Entre à l'hôpital le 25 mai 1900. Rien de particulier dans les antécédents. Il y a trois ans, la malade consulta un médecin pour des troubles dyspnéiques. Le médecin constata un petit disque d'albumine. Depuis lors les urines présentèrent des doses variables, généralement légères, parfois même nulles, d'albumine. La dernière analyse, qui remonte à deux mois, était positive. L'oppression est devenue de plus en plus forte.

Femme obèse. Léger œdème des membres inférieurs.

Aux poumons, bronchite emphysème, quelques râles d'œdème aux deux bases. Rien au cœur. Le pouls est régulier, de tension forte à 84:

Le 5 juin, la diurèse étant très insuffisante, et la malade se plaignant d'impotence et de malaise fonctionnel au niveau de ses membres droits, siège d'une hémiplegie fruste, on donne 1 gr. 50 de théobromine par jour. L'action de ce médicament a été exactement contraire. La diurèse a encore diminué, le subœdème des membres inférieurs n'a pas rétrocedé. L'analyse des urines (Luquet) a montré une légère hypochlorurie (5 gr. 26 de chlorure par jour), mais une rétention azotée considérable (4 gr. 05). L'albuminurie était de 0 gr. 50.

Après échec de la théobromine, on donne à la malade, le 17 juin, de la scille en cachets de 0,15 centigrammes, à raison de quatre par jour pendant trois jours. Mais si l'urée atteignait des chiffres considérables, les chlorures restaient à 6 gr. 55 par jour.

Pendant une nouvelle période de trois jours, on ne donne pas de médicaments.

Le 20, le chiffre des chlorures est de 6 gr. 14, le 22, de 4 gr. 94. Le 23 et le 24, on donne de nouveau de la scille. Les chlorures ne sont pas modifiés. Ils sont à 4 gr. 56 le 23, à 4 gr. 94 le 24. En même temps l'action sur l'urée était des plus nettes.

Remarquons à propos de cette observation que la théobromine dont l'action déchlorurante est si puissante, a été sans effet et qu'au contraire, la scille, dont les effets sur l'élimination chlorurée sont insignifiants, a été très efficace. Puisque, d'autre part, Widal a individualisé les syndromes chlorurémique et azotémique du mal de Bright, on peut trouver dans l'arsenal thérapeutique les médicaments appropriés à chacune de ces deux modalités cliniques, médicaments dont on est en droit d'espérer l'efficacité dans l'une ou l'autre forme : la scille dans la forme azotémique ; la théobromine dans la forme chlorurémique.

URÉE

« L'urée et le nitrate d'urée ont été considérés par « Mauthner comme de puissants diurétiques. » (Pic). L'histoire de son action thérapeutique commence en 1892 avec les travaux de Friedrich. On fit ensuite des recherches à la clinique de Koranyi. Mehring et Rudel montrent qu'elle augmente l'acide urique ; d'où son efficacité dans la diète urique. Klemperer la recommande dans les maladies du cœur.

Bettmann, au contraire, sur douze cas, n'a eu d'augmentation de l'urine que dans trois cas : une cirrhose du foie et deux pleurésies, augmentation peu importante, et qui, dit-il, aurait très bien pu se produire sans diurétique, et il conclut que c'est un diurétique peu puissant.

L'action de l'urée sur l'élimination des différents éléments de l'urine n'a été recherchée que par Mehring et Rudel qui, nous l'avons vu, signalent sous son influence une augmentation de l'acide urique. Il serait intéressant

de rechercher si, par un phénomène de déclanchement analogue à celui que MM. Bonnamour et Imbert admettent dans les décharges chlorurées, sous l'influence du chlorure de calcium, l'urée ingérée n'aurait pas une action élective sur l'urée éliminée par le rein. Des recherches entreprises sous la direction du professeur Pic, par Luquet, nous montreront quels sont les médicaments capables d'augmenter l'urée dans l'urine. Nous avons recherché chez le lapin normal l'action de ce corps sur les chlorures.

EXPÉRIENCE PERSONNELLE. — Lapin de 2 k. 300. Ce lapin est mis en cage et on recueille tous les jours ses urines où on dose les chlorures :

	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
12 mai	300	1,93	0,57
13 —	160	2,33	0,37

On donne, et suivant toujours la même méthode, c'est-à-dire mélangé aux aliments, 0,50 d'urée par jour.

15 mai	330	2,31	0,76
16 —	230	4,21	0,96
17 —	220	2,31	0,50

La diurèse et les chlorures ont donc été augmentés, mais d'une façon peu notable. L'urée, donc, n'est pas un diurétique très puissant. Aussi, « quel que soit son intérêt « théorique, il a été à peu près laissé de côté par les praticiens. » (Rapport du professeur Pic).

LACTOSE

Le lactose, pris à la dose de 200 gr. par jour, rend diabétique et polyurique, dit G. Sée; et Manquat ajoute : « Une pareille dose provoque en même temps une perte « considérable d'urée ». Cette élimination élective de

l'urée est de même signalée par Richet. Mais il ne parle pas des chlorures. Nous avons à ce sujet fait quelques expériences.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE. — Lapin de 2 kilogs. Injection intra-veineuse de 5 gr. de lactose, en solution à 25 %. On recueille avant et après l'injection l'urine de minute en minute. Le maximum de la diurèse s'établit à la cinquième minute. En même temps que la polyurie, on note une diminution du taux des chlorures.

Proportion des chlorures 0/00 avant l'expérience, 4 gr. 90.

Proportion des chlorures 0/00 après l'expérience, 3 gr. 50.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE. — Lapin de 2 k. 850. Ce lapin est mis en cage et on recueille ses urines où on dose les chlorures :

	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
29 janvier 1911	240	2,98	0,71
30 —	280	5,25	1,47
31 —	175	4,45	0,77

On mélange à l'alimentation du lapin 5 gr de lactose. Le lapin n'absorbe pas toute la ration. Aussi la quantité d'urine excrétée diminue et les chlorures diminuent parallèlement :

1 ^{er} février	185	1,87	0,34
2 —	135	1,75	0,23
3 —	120	1,63	0,19

On cesse le lactose.

4 février	140	1,28	0,17
5 —	110	1,98	0,11
6 —	100	3,63	0,36
7 —	240	3,35	0,81

On recommence l'administration de la lactose à la même dose. Cette fois le lapin absorbe sa ration.

	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
8 février	175	3,57	0,61
9 —	240	2,21	0,53
10 —	140	2,92	0,40
11 —	95	2,57	0,34
12 —	110	2,63	0,28
13 —	180	2,27	0,40
14 —	130	2,51	0,32

L'élimination des chlorures n'a subi aucune modification notable sous l'influence de ce diurétique. Nous en avons fait ingérer à deux malades.

OBSERVATION I

A... Marie. 58 ans, ménagère, entre au n° 39 de la salle des IV Femmes (service du professeur Pic), avec de la bronchite et de l'emphysème, un pouls régulier plutôt hypotendu. En même temps, cette malade présente un disque d'albumine ; pas d'œdème.

	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
17 février 1911	1.000	2,05	2,05
18 —	1.600	3,04	5,44
19 —	2.800	4	11,20
20 —	2.800	4	11,20
21 —	900	2,50	2,25

On diminue à la malade 50 gr. de lactose par jour.

22 février	1.300	1,88	2,44
23 —	1.200	1,72	2,06
24 —	1.200	1,66	1,99
25 —	1.100	1,75	1,92

OBSERVATION II

(RECUEILLIE DANS LE SERVICE DU PROFESSEUR PIC)

G... Joséphine, 65 ans, teinturière. Bacilliose pulmonaire fibreuse, induration du sommet droit, emphysème généralisé, dilatation du cœur droit. Foie et rein cardiaques à la période de sclérose. Disque d'albumine, anasarque, œdème des mem-

bres inférieures, ascite, œdème pulmonaire. Pouls petit, dépressible à 148 avec quelques faux-pas.

	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
14 février 1911	300	4	1,2
15 —	200	4,54	0,908
16 —	200	2,32	0,414

On donne 50 gr. de lactose par jour.

17 février	600	2	1,2
18 —	800	1,6	1,2
19 —	400	2,32	0,92
20 —	700	1,66	1,16
21 —	600	2	1,2
22 —	900	1,8	1,6
23 —	800	1,5	1,12
24 —	1.000	1,66	1,66

Dans l'observation I, l'augmentation de la diurèse a été insignifiante, de même l'augmentation des chlorures urinaires. Dans l'observation II, la quantité minime d'urines a été nettement augmentée. Mais les chlorures sont restés à un taux extrêmement faible. L'expérimentation chez le lapin normal, les recherches sur les malades s'accordent à prouver que le lactose n'augmente pas les chlorures urinaires.

GLUCOSE

Le glucose est, contrairement au lactose, très peu employé comme diurétique. Aussi n'a-t-il pas donné lieu à beaucoup de recherches pharmacodynamiques. Richet a prouvé que, comme le lactose, il provoquait l'élimination élective de l'urée. Mayer et Lamy ont montré que les sucres

en général injectés dans la veine, ont non seulement une action dialytique, mais encore une action directement épithéliale.

Nous avons recherché, chez un lapin normal, si, comme le lactose, le glucose n'avait aucune action déchlorurante. Voici les résultats que nous avons obtenus :

EXPÉRIENCE PERSONNELLE. — Lapin de 2 k. 800. Le lapin est mis en cage. On recueille ses urines, où on dose les chlorures.

	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
27 mai	175	4,97	0,86
28 — \	200	5,26	1,05

On donne alors 5 gr. de glucose par jour à ce lapin.

29 mai	350	3,68	1,28
30 —	250	4	1
31 —	160	4,6	0,73
1 ^{er} juin	325	2,8	0,91

Il n'y a eu, avec une augmentation très nette de la diurèse, qu'une augmentation insignifiante des chlorures le premier jour. Le glucose, comme le lactose, n'est pas un déchlorurant.

UROTROPINE

Nicolaïer a introduit, dans la thérapeutique, ce médicament comme doué de propriétés diurétiques litholytiques et antiseptiques. Les études de Vindevogel ont établi que si l'urotropine donne dans les voies d'excrétion de l'urine de la formaline, qui est antiseptique, les effets diurétiques sont contestables et l'action litholytique difficile

à établir. L'action déchlorurante de cette substance n'a pas, que nous sachions, été recherchée. Aussi avons-nous faits une série de dosages chez le lapin normal pour nous rendre compte de la valeur diurétique de ce corps, et voici les résultats obtenus :

EXPÉRIENCE PERSONNELLE. — Lapin de 2 k. 235. Le lapin est mis en cage et on recueille les urines où on dose les chlorures.

	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
18 février	150	2,06	0,31
19 —	150	3,68	0,53
20 —	180	5,03	0,90
21 —	150	2,28	0,34

Dès ce jour on fait absorber à l'animal 0 gr. 10 d'urotropine par jour et on obtient les chiffres suivants :

22 février	240	2,59	0,62
23 —	210	2,80	0,58

On augmente la dose d'urotropine et au lieu de 0 gr. 10 on en donne 0 gr. 20.

24 février	180	3,68	0,66
25 —	130	4,03	0,52
26 —	160	2,51	0,40
27 —	130	3,91	0,50
28 —	140	2,92	0,40
1 ^{er} mars	200	1,53	0,30
2 —	110	2,63	0,29
3 —	160	2,60	0,41
4 —	200	2,80	0,56

Chez le lapin normal, ces chiffres montrent que l'urotropine n'a eu qu'une action insignifiante et pendant deux jours seulement sur la quantité d'urines éliminées dans les vingt-quatre heures. Quant aux chlorures, ils sont restés

à un taux remarquablement constant avant et après l'absorption de ce médicament. Nous avons alors recherché l'action diurétique de l'urotropine chez deux malades.

OBSERVATION I

SERVICE DU PROFESSEUR PIC

Salle Sainte-Marguerite. P..., 32 ans. Scarlatine dans les antécédents. Albuminurie, hypertension, œdème des membres inférieurs. Le malade, pendant toute la période où ont été faits ces dosages, est resté au régime déchloruré.

	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
15 mai	2400	3,33	7,99
16 —	2800	4	11,2
17 —	2800	4	11,2
18 —	3100	3,43	10,63
19 —	2700		
20 —	3500	3,33	11,65
21 —	3200	3,33	10,65

Le malade prend deux cachets de 0 gr. 50 d'urotropine par jour :

22 —	3000	2,50	7,50
23 —	2600	4	9,40
24 —	2900	3,33	9,57
25 —	3000	2	6

La quantité d'urines du malade qui, d'ailleurs, était polyurique, n'a pas été sensiblement modifiée. Quant aux chlorures, ils ont été plutôt diminués dans ce cas. Il est vrai qu'il faut tenir compte du fait que le malade était au régime déchloruré et que sa quantité de chlorures devait probablement diminuer spontanément sous l'influence de la diète saline. En tous cas, l'urotropine n'a pas paru avoir d'influence sur l'élimination de ces sels.

OBSERVATION II
SERVICE DU PROFESSEUR PIC

Salle des IV; Femmes, n° 13. L... Isabeau, ménagère. Albuminurie post-puerpérale récente sans retentissement appréciable cliniquement sur l'état général.

	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
15 mai	1900	2	3,80
16 —	1300	2,85	3,70
17 —	2000	3,33	6,66
18 —	2000	2,56	5,12
19 —	2100		
20 —	2700	2	5,4
21 —	2500	2	5

On donne à la malade deux cachets d'urotropine de 0 gr. 50:

22 —	2400	1,42	3,40
23 —	2100	2,85	5,98
24 —	2600	1,81	4,70
25 —	2000	1,42	2,84
26 —	2100	1,42	2,98
27 —	2200	1,49	3,27

On voit que sous l'influence de l'urotropine, la diurèse n'a pas subi de modification. Les chlorures urinaires, loin d'augmenter, ont paru au contraire, subir une diminution. L'action diurétique de cette substance, soit chez le lapin normal, soit chez le malade, est contestable, que l'on considère la quantité de l'urine ou l'élimination chlorurée

TISANES

Le professeur Pic, dans son rapport au Congrès de Lyon, classe les tisanes dans les diurétiques hydriques,

ce qui ne veut pas dire que les éléments constitutants de l'urine ne soient pas modifiés.

Les tisanes n'agiraient-elles que par leur quantité d'eau. elles n'en amèneraient pas moins ces modifications. En effet, la restriction de Manquat, qui supposait, en 1903, que les diurétiques aqueux excitaient l'épithélium rénal a été vérifiée en 1905 par Lamy et Mayer. Ils ont montré que, « non seulement la quantité, mais aussi la qualité, « la composition de l'urine a dû varier » chez le chien sous l'influence de grandes quantités d'eau.

Mais les tisanes n'agissent pas seulement par leur eau. « Alibert, puis tous ceux qui ont écrit après lui ont signalé « le rôle probable dans ces tisanes des diurétiques minéraux, tels en particulier que le sel de potasse et surtout « le nitrate de potasse, très répandu dans la nature.

« Mais en outre, il faut certainement tenir compte de « l'action irritative sur l'épithélium rénal de toute une série d'huiles essentielles mal étudiées encore à ce point « de vue. » (Rapport du professeur Pic.)

EXPÉRIENCE PERSONNELLE. — Nous avons recherché chez un lapin normal l'influence des tisanes sur les chlorures urinaires, et nous avons donné 5 gr. de bourrache par jour à l'animal. L'infusion très concentrée a servi à préparer une pâtée de son.

Avant l'absorption du médicament :

	Quantité d'urines	Chlorures par litre	Chlorures par jour
18 mai	150	5,85	0,87
19 —	150	4,40	0,66
20 —	120	2,97	0,35

Pendant l'absorption de la tisane :

21 —	230	3,68	0,84
22 —	200	2,63	0,52
23 —	150	1,98	0,29
24 —	250	2,61	0,65

Il y aurait évidemment lieu de compléter ces recherches par le dosage comparatif des autres éléments constitutants de l'urine. Mais on voit que si la quantité des urines a subi une augmentation, le taux des chlorures n'a pas varié. Donc, malgré les réserves faites plus haut, les tisanes ne pourront guère être utiles pour amener une élimination considérable d'un des éléments de l'urine : urée ou chlorures, et seront surtout efficaces lorsqu'il s'agira d'opérer un lavage de l'organisme, lavage dont l'utilité est depuis si longtemps reconnue dans les maladies infectieuses.

CHAPITRE IV

Les Diurétiques déchlorurants en Clinique

L'augmentation par les moyens médicamenteux des chlorures urinaires ou même d'une façon générale l'action élective de telle substance sur tel élément, semblait ne devoir préoccuper que les chimistes et n'avoir qu'un intérêt scientifique, jusqu'au jour où Achard, Claude et Widal eurent montré la rétention des constituants de l'urine dans les différentes formes du mal de Bright. Lorsque, en particulier, ils eurent prouvé la dissociation de la perméabilité rénale pour le chlorure de sodium et l'urée, il devint de la plus haute importance pour le médecin de savoir à quel médicament il était en droit d'attendre une élimination azotée dans certains cas, une décharge chlorurée dans d'autres. Dans nombre d'autres maladies, l'équilibre chloré est rompu dans l'organisme. La rétention chlorurée existe au maximum, en dehors de certaines néphrites, dans l'asystolie et la plupart des états infectieux. Son importance est capitale pour la pathogénie de l'urémie, des œdèmes, des processus infectieux.

Mais comment établir cliniquement cette rétention chlorurée ? S'il est des cas où la clinique traditionnelle suffit pour diagnostiquer un mal de Bright à forme chlorurémique, il est des cas de rétention sèche par exemple, où il faut s'aider de quelques recherches de laboratoire et de quelques dosages surtout de l'urée et des chlorures. Cette analyse quantitative devra servir de base à une thérapeutique clinique rationnelle et permettra de poser les indications de tel ou tel diurétique.

Mais ces diurétiques, quel que soit leur pouvoir déchlorurant, ne pourront suffire à rejeter hors de l'organisme les chlorures retenus si le malade continue à en absorber. La déchloruration médicamenteuse ne saurait avoir la prétention de remplacer la déchloruration diététique, elle ne peut et ne doit être qu'un adjuvant. Le régime déchloruré qui, suivant l'expression d'Arnozan, est une des plus élégantes conquêtes de la thérapeutique contemporaine, doit être à la base de toute cure de déchloruration.

S'ensuit-il que les diurétiques déchlorurants soient inutiles ? Widál et Javal ne le pensent pas. Car, disent-ils, si, dans la majorité des cas de néphrite épithéliale, la cure de déchloruration minutieusement suivie suffit en dehors de toute intervention thérapeutique, à diminuer les œdèmes, il peut être utile chez certains sujets de hâter brutalement, par une action médicamenteuse, l'expulsion des chlorures.

L'utilité des médicaments déchlorurants étant simplement et nettement posée par la constatation de la rétention chlorurée, il s'agit de savoir quelles sont les indications spéciales de chacun d'eux, car les rétentions chlorurées ne ressortissent pas toutes du même mécanisme, et

tel déchlorurant utile dans un cas, ne sera dans un tel autre d'aucune efficacité.

MM. Bonnamour et Imbert; Jourdan dans sa thèse, ont montré que le chlorure de calcium convenait surtout aux albuminuries relevant d'une maladie infectieuse aiguë, les néphrites aiguës, les néphrites hémorragiques, le mal de Bright au début, et qu'au contraire la tuberculose du rein, les lésions cardiaques, les néphrites aiguës graves d'emblée, le mal de Bright très avancé, semblent être une contre-indication à ce médicament.

La théobromine est le médicament du mal de Bright avec rétention chlorurée. Il a donné, dans ce cas, des résultats remarquables à Widal et Javal, à Courmont et Genet, à Cordier, à nous-même. C'est donc un médicament extrêmement puissant. Mais elle peut être utile aussi dans les œdèmes cardiaques et les œdèmes cachectiques, ainsi que le montrent les observations rapportées plus haut. Par contre, elle est restée absolument inefficace dans un cas de rétention azotée, alors que la scille a donné dans ce cas des résultats remarquables.

La théocine peut être considérée comme un diurétique héroïque, celui auquel on fait appel lorsque les autres ont échoué. Mais il ne faut pas oublier que ce médicament « a des effets secondaires fâcheux sur le tube digestif sur-tout, et quelquefois sur le système nerveux (excitation, insomnie). » (Rapport du professeur Pic). Comme pour tous les médicaments énergiques, son action est quelquefois un peu brutale; et si, dans certains cas, elle est très utile, le médecin devra toujours la surveiller de près.

L'action diurétique de la caféine vient loin derrière son action cardiotonique. Aussi, quoique ce fut comme diu-

rétiqne qu'elle ait été introduite dans la thérapeutique, quoique Gubler la considérât comme l'idéal des diurétiques, elle a été relegnée au second plan. Malgré cela, elle peut être à ce point de vue un médicament fort utile, un déchlorurant dont la puissance n'est pas à négliger. Ses indications sont à peu près les mêmes que celles de la théobromine, et on la prescrira utilement lorsque, ce qui est assez fréquent, cette dernière est mal tolérée. D'ailleurs, l'action cardiotonique suffirait dans bien des cas à justifier son emploi dans les néphrites, puisque, ainsi que le fait observer Roch, les brightiques chez qui les diurétiques réussissent sont ceux dont l'épithélium rénal fonctionne encore suffisamment, mais dont le cœur est déjà insuffisant. La caféine étant, comme le fait observer Martinet, surtout un médicament d'urgence, on l'ordonnera lorsque, dans le mal de Bright, l'état du cœur imposera une action rapide. Son action déchlorurante et cardiotonique à brève échéance l'indiquent, à plus forte raison, dans les asystolies où il faut agir vite et où il serait dangereux d'attendre l'influence tardive du tonique cardiaque par excellence : la digitale.

La digitale n'a, en effet, comme le signalent Widai et Javal, comme nous l'avons vu dans notre expérience et notre observation, une influence sur la diurèse et la chlorurie que le deuxième jour. Mais on sait depuis longtemps qu'elle est le meilleur remède à opposer aux œdèmes et aux épanchements dûs à des lésions cardiaques, après avoir, ainsi que le recommande le professeur Pic, levé les barrages qui s'opposent à l'action des diurétiques. Le rôle indéniable du chlorure de sodium, prouvé par Achard, Widai, Froin, Vaquez, Digne, dans ces œdèmes, d'une part,

d'autre part l'action déchlorurante de la digitale expliquent l'action si utile de ce médicament dans ces cas. Mais la remarque de Roch, que nous avons rapportée à propos de la caféïne, nous donne la clef de son efficacité dans les œdèmes brightiques.

Restent enfin, parmi les diurétiques déchlorurants que nous avons étudiés, les sels de potasse : l'azotate et l'acétate de potasse. Leur action déchlorurante n'a été prouvée qu'expérimentalement. Ils ne se prescrivent guère qu'associés à d'autres diurétiques, et seuls sont à peu près complètement délaissés dans la pratique.

CONCLUSIONS

I. La notion de l'élimination élective des différents éléments de l'urine et, en particulier, des chlorures évalués en chlorure de sodium, par les diurétiques est récente dans la science. C'est elle seule qui, en ce moment, peut servir de base à une classification rationnelle de ces médicaments en diurétiques hydruriques, chloruriques, azoturiques, etc.

II. Le chlorure de calcium, la théobromine, la caféine, la théocine, la digitale, l'azotate et l'acétate de potasse sont, ainsi que le prouvent des expériences sur l'animal et des observations cliniques, des diurétiques déchlorurants.

III. Les autres diurétiques que nous avons étudiés : scille, urée, glucose, lactose, urotropine et tisanes n'ont aucune action sur l'élimination des chlorures, et entrent dans les classes des diurétiques hydruriques et azoturiques, etc.

IV. Les indications thérapeutiques des diurétiques chloruriques étant basées sur l'analyse qualitative des urines,

le chlorure de calcium sera plus spécialement employé dans les néphrites aiguës et les néphrites hémorragiques, la théobromine dans les néphrites chroniques, la théocine sera un médicament héroïque, mais à surveiller dans son action parfois trop énergique, la caféine et la digitale seront de préférence employées dans les lésions rénales d'origine cardiaque.

Vu :

Le Président de la Thèse,

A. PIC.

Vu :

Le Doyen,

L. HUGOUNENQ.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 2 Décembre 1911.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

JOUBIN.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD et THOMAS. — Dosage approximatif des chlorures urinaires. *Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 1902.
- ALIBERT. — Nouveaux éléments de thérapeutique et de matière médicale, 5^e édit. 1826.
- ARNOZAN. — Précis de thérapeutique. Collection Testut, 1901.
- ASHER et MICHAUD. — Beitrage zur Physiologie der Drüsen. *Zeitschrift für Physiologie*, 1904.
- BECCO et GILKURET. — Recherches cliniques sur la valeur de la théocine comme diurétique. *Ann. de la Soc. Méd. de Liège*, août-sept. 1904.
- BECKERT. — Verwandbarkeit des reinen Harnstoffes als Diureticum. *Prag. Med. Woch.* 1897.
- BETTMANN. — Harnstoff als Diureticum. *Berl. Klin. Woch.* 1896.
- BOHN. — Circulus anatomico-physiologicus. Lipsiae, 1710.
- BONNAMOUR et IMBERT. — De l'action du chlorure de calcium et des divers chlorures sur l'élimination urinaire. *Journal de phys. et de path. générales*, 1910.
- Le chlorure de calcium médicament diurétique et déchlorurant. *Presse méd.*, 1911.
- CERVELLO E LA MONACO. — Studii sui Diuretici. *Arch. per le sc. med.*, 1907.
- CORDIER. — Cure de déchloruration dans l'anasarque. *Th. de Lyon*, 1904.

- J. COURMONT et GENET. — Importance de la pesée journalière pour le traitement des malades en puissance d'anasarque. Pouvoir déchlorurant de la digitale et de la théobromine chez les cardiaques et les brightiques. *Lyon méd.*, 1904. — *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1904.
- P. COURMONT. — Précis de pathologie générale, 1908.
- DECHAMBRE. — Dictionnaire des sciences médicales, 1884.
- DESBOIS DE ROCHEFORT. — Cours élémentaire de matière médicale, 1789.
- DEVARs. — Etude sur la théocine. *Th. de Lyon*, 1903.
- DRESER. — Ueber Diurese und ihre Beeinflussung durch pharmakologische Mittel. *Archiv für exp. path. ou pharm.*, 1892.
- DUJARDIN-BEAUMETZ. — Dictionnaire de thérapeutique, 1889.
- FRIEDREICH. — Magyar Orvosi. Archivum, 1892.
- FUBINI UND OTTOLENGHI. — Einfluss des Caffeins auf die tagliche Harnstoffausscheidung beim Menschen. *Unters. z. Natur des Mensch. und der Thiere*, 1882.
- GALIEN. — Opera. Lipsiae, 1827.
- GARNIER. — La théocine et son action diurétique. *Rev. méd. de l'Est*, 1903.
- GAUTHERIN. — Caféine et théocine, *Th. Paris*, 1904.
- GRAM. — Klinische Versuche über diuretische Wirkung der Theobromin. *Ther. Monats.* 1890.
- HIPPOCRATE. — Œuvres traduites par Eloy. Compagnie des libraires, 1697.
- HELLIN UND SPIRO. — Ueber Diurese, die Wirkung von Caffein und Phloridzin bei Artificieller nephritis. *Archiv für exp. path. und pharm.*, 1897.
- HUCHARD. — La théocine. *Journal des Praticiens*, 1903.
- — — — — Traité clinique des maladies du cœur et de l'aorte, 3^e édit., 1899.
- JAVAL. — Les indications de la cure de déchloruration. *Presse médicale*, 1904.
- JONESCU et LOEWI. — Sur une action spécifique des corps digitales sur le rein. *Arch. f. exp. path. ou pharm.*, 1908.
- JOURDAN. — Du chlorure de calcium. Son action diurétique et déchlorurante. *Th. de Lyon*, 1910-1911.
- E. LABBÉE. — Art. Diurétiques du Dictionnaire de Déchambre.

- LAUDER-BRUNTON. — Pharmacology, Therapeutics and Materia medica. London, 1887.
- LAMY et MAYER. — Etudes sur la diurèse. *Journal de Physiol. et de Path. générales*, 1906.
- LE NOIR et CAMUS. — Effets thérapeutiques de la théobromine, de la digitale et de la caféine. *Journal de phys. et de path. gén.*, 1903.
- MAIRET. — Recherches sur les diurétiques. *Montpellier médical*, 1879-1880.
- MANQUAT. — Traité élémentaire de thérapeutique, 1900.
- MARSHALL. — Rapport à la *British medical Association*, 1897.
- MARTINET. — Les diurétiques de la série xanthique. *Presse médicale*, 1906.
- Les médicaments usuels, 1908.
- MAUREL. — Etudes sur les diurétiques. *Bulletin général de Thérapeutique*, 1880.
- MERKLEN. — La rétention du chlorure de sodium dans l'œdème cardiaque. *Bulletin et Mémoires de la Société des Hôpitaux de Paris*, 1903.
- PERRIN. — Chlorure de calcium et diurèse, chlorurie et albuminurie. *Prov. méd.*, 1911.
- PIC. — Les médicaments diurétiques. Rapport au XII^e Congrès de médecine, 1911.
- POUCHET. — Précis de Pharmacologie et de matière médicale, 1908.
- RICHT. — Dictionnaire de Physiologie, 1895.
- ROCH et Mlle COTTIN. — De la théocine comme diurétique. *Archives générales de médecine*, 1908.
- SCHMITT. — La théocine. Etude expérimentale. *Revue méd. de l'Est*, 1903.
- SERR. — Etude expérimentale et clinique sur la diurèse provoquée. *Th. de Toulouse*, 1904.
- SOULIER. — Traité de Thérapeutique et de Pharmacologie, 1891.
- TAUVRY. — Traité des médicaments et de la manière de s'en servir, 1717.
- THOMAS. — Minkowski. Therapie der Gegenwart, novembre 1902.

TROUSSEAU et PIDOUX. — Traité de thérapeutique et de matière médicale, 1838.

VITRY. — Action du chlorure de calcium sur la diurèse dans les néphrites. *Presse médicale*, 1911.

WIDAL et JAVAL. — La chlorurémie et la cure de déchloruration. Action déchlorurante de quelques diurétiques. *Presse médicale*, 1903.
